

Ranitidine compositions

Publication number: CN1092648 (A)

Publication date: 1994-09-29

Inventor(s): DOUGLAS STEPHEN JOHN [GB]; EVANS JILL [GB]

Applicant(s): GLAXO GROUP LTD [GB]

Classification:




- International: A61K9/00; A61K9/16; A61K9/50; A61K31/34; A61K47/12; A61K9/00; A61K9/16; A61K9/50; A61K31/34; A61K47/12; (IPC1-7); A61K31/34

- European: A61K9/0025; A61K9/00M18B; A61K9/16H4; A61K9/50H4; A61K31/34

Application number: CN19831015015 19931015

Priority number(s): GB19920021800 19921016; GB19920021760 19921016

Also published as:

 CN1052877 (C)
 WO9406576 (A1)
 US5635200 (A)
 MX9306393 (A1)
 JP8510989 (T)
 IL107303 (A)
 ES2107685 (T3)
 EP0664701 (A1)
 EP0664701 (B1)
 DE69313665 (T2)
 CA2146999 (A1)
 AU5333694 (A)
 AU669952 (B2)
 AT157867 (T)

<< less

Abstract not available for CN 1092648 (A)

Abstract of corresponding document: WO 9406576 (A1)

This invention relates to a composition which is substantially free of the bitter taste associated with ranitidine and comprises: a) a dispersion of lipid coated particles of ranitidine or a physiologically acceptable salt thereof in a non-aqueous vehicle; b) particles comprising ranitidine or a physiologically acceptable salt thereof incorporated into a core and coated with a lipid coating; c) lipid coated particles of a form of ranitidine which is poorly soluble in water; and processes for the preparation thereof and pharmaceutical compositions thereof.

Data supplied from the esp@cenet database — Worldwide



[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 93115015.9

[51]Int.Cl⁵

A61K 31/34

[43]公开日 1994年9月28日

[22]申请日 93.10.15

[30]优先权

[32]92.10.16[33]GB[31]9221800.7

[32]92.10.16[33]GB[31]9221760.3

[71]申请人 格拉克斯公司

地址 美国英格兰米德尔塞克斯郡

[72]发明人 S. J. 道格拉斯

J. 埃文斯

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 姜建成

说明书

[54]发明名称 雷尼替丁组合物

[57]摘要

本发明涉及一种基本上不含雷尼替丁苦味的组合物, 并且它包含 (a) 一种雷尼替丁或其生理上可接受盐在一种非水性载体中的分散体;

(b) 含有已结合到核心当中并用糖类包衣的雷尼替丁或其生理上可接受盐的颗粒;

(c) 一种难溶于水形式的雷尼替丁的糖类包衣颗粒;

和用于制备该组合物和其药物组合物的方法。

1. 一种基本上不具有雷尼替丁苦味的组合物，它包括：

a) 一种雷尼替丁或其生理上可接受盐的脂类包衣颗粒在一种非水性载体中的分散体；

b) 含有已结合到核心中并用脂类包衣的雷尼替丁或其生理上可接受盐的颗粒；

c) 一种难溶于水形式的雷尼替丁的脂类包衣颗粒。

2. 如权利要求1所要求的一种组合物，其中该脂类是单，双，或三C10-C30脂族酸甘油酯或其混合物。

3. 一种如权利要求2所要求的组合物，其中该脂类混合物包含有三硬脂酸甘油酯与三月桂酸甘油酯以9:1至1:4比率范围混合的混合物。

4. 一种如权利要求1-3的任一所要求的组合物，其中该颗粒的直径为1-200微米范围。

5. 根据权利要求1-4的任一所要求的组合物，其中颗粒中的雷尼替丁含量在10-70%w/w的范围内，雷尼替丁是游离碱或其生理上可接受盐形式。

6. 根据权利要求1-5的任一所要求的组合物，它含有盐酸雷尼替丁。

7. 一种制备如权利要求1所述组合物的方法，包括将颗粒状雷尼替丁或其生理上可接受盐，或含有雷尼替丁或雷尼替丁盐的核心颗粒分散在一种熔化脂类中，雾化该分散体，冷却，并收集如此获得的包衣颗粒。

8. 一种用于口服的药物组合物, 包括权利要求 1-6 的任一所要求的一种组合物或如权利要求 7 所述方法制备的一种组合物, 同时还含有一种或几种生理上可接受的载体或赋形剂。

9. 一种如权利要求 8 所述的药物组合物, 其剂型是咀嚼或吮食片剂, 咀嚼软明胶胶囊, 混悬液或细粒。

10. 一种如权利要求 8 或 9 所述的药物组合物, 每剂量单位含有 10 至 800 mg 雷尼替丁 (以游离碱重量表示)。

雷尼替丁组合物

本发明涉及组织胺H₂受体阻滞剂雷尼替丁制剂，特别是口服给药制剂的改进。

雷尼替丁，N - (2 - ([5 - [(二甲基氨基)甲基] - 2 - 咪唑基甲基] - 硫代)乙基) - N - 甲基 - 2 - 硝基 - 1, 1 - 亚乙基二胺，及其生理上可接受的盐在英国专利说明书 No. 1 5 6 5 9 6 6 中有所描述，并记载在权利要求中，并且在英国专利申请 No. 2 0 8 4 5 8 0 B 中描述和要求了盐酸雷尼替丁的一种特殊结晶形式。

在这两份说明书中，都提及了用于口服给药的剂型，例如这些剂型可以是片剂、胶囊、颗粒剂、粉剂、溶液、糖浆、混悬液、或口含片剂或锭剂。在英国专利说明书 Nos. 2 1 4 2 8 2 0, 2 1 9 8 3 5 2, 2 2 1 8 3 3 6, 2 2 1 9 9 4 0, 2 2 2 2 7 7 2 和 2 2 2 9 0 9 4 中对雷尼替丁的口服制剂也进行了描述。

口服给药是雷尼替丁给药的一种优选途径。尽管如此，雷尼替丁与许多药物物质一样具有其固有的苦味，这是某些类型的口服制剂的缺陷。而且，众所周知病人如果需要服用具有非常不愉快味道的口服制剂时他们可能不会完成必要的疗程。由于雷尼替丁的苦味所带来的问题在咀嚼片剂、颗粒剂、粉剂、溶液或混悬液这些制剂中尤其尖锐。在某种程度上，可以使用甜味剂和/或调味剂掩盖这种苦味，但这并不十分满意，一些不适的后期味道仍然留在口腔中。另外，还有一些

情况不需要或不适合使用甜味剂和/或调味剂。

曾报道过各种雷尼替丁味道遮盖方法。例如，英国专利说明书 No. 2 2 1 8 3 3 3 描述了用雷尼替丁与一种离子交换树脂形成的混合物以得到一种吸附物，它基本上不具备雷尼替丁的苦味。在 EP 3 4 9 1 0 3, EP 4 5 9 6 9 5, EP 4 7 3 4 3 1, 和 US 5 0 8 4 2 7 8 中描述了遮盖雷尼替丁味道的其他方法。

目前我们发现用一种合适的脂类包衣药物物质可以遮盖雷尼替丁的苦味。

影响用脂类包衣而获得的味道遮盖程度的一个因素是所包入的药物物质的水溶性。因此，如果对于水中难溶形式（如雷尼替丁的难溶性盐）的雷尼替丁，通过对药物物质的脂类简单包衣即可满意地遮盖雷尼替丁的苦味。在以很大的程度溶于水的情况下（如雷尼替丁碱和其特定的盐），通过简单脂类包衣药物物质而达到的味道遮盖程度不十分满意，尤其是在含水基质中制成的产品或当产品与口腔湿润环境接触时。我们发现当用脂类包衣前先将药物物质结合到一个核心中，可以使采用合适脂类包衣药物物质而达到的味道遮盖程度，特别是使得具有一种很大水溶性形式的雷尼替丁的味道遮盖程度明显加强。

所产生的脂类包衣颗粒（如果需要，它含有一个内核）基本上不溶于水，但当与胃肠道液体接触时即刻分解，这样使得雷尼替丁的苦味在口服时被遮盖，而到达胃肠道时药物物质分散或溶解而再释放出来。

因此根据本发明的一方面提供了一种基本不具有雷尼替丁苦味的药物组合物，并且包括

a) 一种雷尼替丁或其生理上可接受盐的脂类包裹的颗粒在一种非水

载中的分散体，

- b) 含有雷尼替丁或其生理上可接盐的核心并用脂类包裹的颗粒
- c) 水难溶性形式的雷尼替丁的脂类包裹颗粒。

根据本发明的另一方面，还提供了—种口服给药的组合物，它基本上不具有雷尼替丁的苦味，并且包括雷尼替丁或其生理上可接受的盐的脂类包裹颗粒在非水载体中的分散体。

另一方面，本发明还提供了—种掩盖雷尼替丁苦味的方法，包括用—种合适的脂类包裹雷尼替丁或其生理上可接受的盐，并将脂类包裹的颗粒结合到非水组合物中。

另—方面本发明还提供了用于口服给药的颗粒，它包括用—种脂类包裹的雷尼替丁或其生理上可接受的盐（也可以结合到—个核心中），该颗粒基本上不具有雷尼替丁的苦味。

另—方面本发明还提供了掩盖雷尼替丁苦味的方法，包括待（也可以结合到—个核心中的）雷尼替丁或其生理上可接受的盐用—种合适的脂类包衣。

根据本发明雷尼替丁可以使用其游离碱或其生理上可接受的盐的形式。这种盐包括与无机或有机酸形成的盐，如盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、乙酸盐、马来酸盐、丁二酸盐、枸橼酸盐、酒石酸盐、反丁烯二酸盐和抗坏血酸盐。雷尼替丁的特别优选盐是盐酸盐。

用于外层包衣的合适脂类包括脂肪酸或—元醇，凝固的油，脂肪，蜡，甾醇，磷脂和糖脂中单独的一种或它们的混合物。例如，该脂类可以是高重均分子量（C10—C30）直链饱和或不饱和的脂肪酸，如软脂酸或硬脂酸：—元，二元或三元的高重均分子量（C10—C30）脂肪酸甘油酯，如三软脂酸甘油酯，三硬脂酸甘油酯，或—

种混合的三酸甘油酯；部分氢化的植物或动物油如硬化棕榈油或硬化的可食动物脂；高重均分子量（ $C_{10}-C_{30}$ ）直链脂族醇如十八烷醇或鲸蜡醇；平均分子量 580 至 900 的由直链、支链或环烃组成的微晶蜡；或它们的混合物。也可以使用脂类的混合物，包括高重均分子量的脂族酸甘油酯的混合物，例如包括三月桂酸甘油酯，三硬脂酸甘油酯，三软脂酸甘油酯和/或混合三酸甘油酯的混合物；高分子量脂族酸的混合物例如软脂酸和硬脂酸的混合物；部分氢化的植物或动物油与甘油酯如硬化棕榈油和软脂酸甘油酯的混合物，和甘油酯与微晶蜡如三软脂酸甘油酯和微晶蜡的混合物。一种特别优选脂类混合物是三硬脂酸甘油酯与三月桂酸甘油酯以 9:1 至 1:4，优选 4:1 至 1:1，和最好 3:1 的重量比率范围的混合物。最优选的脂是具有低碘值（优选低于 1.0）和低酸价（优选低于 0.5）的高纯度三软脂酸甘油酯。

本发明的脂类包衣颗粒一般其直径小于 1000 微米，优选小于 500 微米，和最优选小于 201 微米。优选的是直径在 1-200 微米如 20-150 微米范围内。必须控制该颗粒大小以确保下一步制备的产品在口腔中不产生“砂砾”感，并且在这方面优选具有直径小于约 150 微米的颗粒。

可以通过使雷尼替丁或其一种生理上可接受的盐或含雷尼替丁或雷尼替丁盐的核心颗粒适当地分散在一种熔化的脂类中，进行雾化，并冷却所产生的颗粒而方便地制备本发明的脂类包衣的颗粒，并且这一过程构成了本发明的另一特征。可以使用的喷雾技术包括使用传统的喷雾器如旋转喷雾器、压力喷嘴、气动喷嘴和声学喷嘴。使用一种双流体气动喷嘴喷雾器安装在一种标准喷雾干燥/冷却装置是特别方

便的。

在使用气动双流体喷嘴喷雾器的喷雾过程中，一般熔融的脂类分散体通过喷雾器喷头的温度范围是60℃至90℃，优选70℃至80℃，准确的温度要取决于所用特定的脂类。通过喷嘴的喷雾气体可以是空气或一种惰性气体如氮气。气体的温度范围一般是70至100℃，优选75至85℃，而准确的温度取决于所用特定的脂类物质。已经发现在包衣过程中优选将熔融脂类分散体保持在脂类熔点以上10至20℃的温度范围内。需要控制喷雾压力以便产生优选大小的颗粒。

可以使用惯用技术，将雷尼替丁或雷尼替丁盐，或含有雷尼替丁或雷尼替丁盐的核心颗粒合适地分散在熔融脂类或脂类混合物中，来制备熔融的分散体。如果没有将所要加入的药物物质结合到核心中，可以使用高切力的混合器。如果在脂类包衣之前将加入的药物物质结合到核心当中，应当使用低切力的混合器以避免核心的破裂。一般情况，用于外层包衣的脂类或脂类混合物应当具有范围在30至100℃，优选40至85℃的熔点，而且熔融脂类的温度应当高于其熔点10至20℃。尽管如此，如果用脂类或蜡包衣药物物质而制备的包衣核心具有高于外层脂类包衣熔点的熔点（如下面所述）时，用于外层包衣的脂类或脂混合物优选具有40至60℃的熔点，并且应当谨慎地使混合物的温度不要高于形成核心所用脂类或蜡的熔点之下10℃。

脂类包衣颗粒的雷尼替丁含量按重量比（w/w）计可以是，例如，1-80%范围内，优选10至70%范围，最佳是15至50%范围。雷尼替丁的形式可以是游离碱，或一种生理上可接受的盐，优选的是雷尼替丁的盐酸盐形式。

如果雷尼替丁是以合适的程度可溶于水的形式（如以盐酸雷尼替丁形式），以便在脂类包衣之前必需将药物物质结合到内核中，脂类包衣颗粒的最终雷尼替丁含量将取决于核心颗粒中雷尼替丁的加入量。如果脂类包衣核心含有雷尼替丁盐，该核心可以按例如 1 至 80% 重量比，优选 20 至 70% 重量比，和最好 30 至 60% 重量比的含量范围分散在一种熔融的脂类中。熔融分散溶液的剩余重量由脂类提供。

如果必需将药物物质结合到内核心中，用于进一步脂类包衣的核心（这是本发明的另一特征）包含雷尼替丁或其生理上可接受的盐如盐酸雷尼替丁与一种聚合物粘合剂或一种脂类或蜡（它具有高于外层脂类包衣熔点之熔点）的分散体。该核心优选是球形，理想的颗粒大小应当是达到最终脂类包衣产物所需的大小。这样可以对每个药物颗粒进行脂类或脂类混合物的分离包裹，从而使该物核心完全包裹，满意地掩盖雷尼替丁的味道。

用于药物核心的合适的聚合物粘结剂包括烷基纤维素如甲基纤维素，乙基纤维素，丙基纤维素；羟烷基纤维素（如，羟丙基纤维素或羟丙甲基纤维素）和其他的以纤维素为基础的聚合物（如甲基纤维素邻苯二甲酸羟丙基酯）；聚乙烯吡咯烷酮；和以异丁烯酸或其他丙烯酸酯聚合物为基础的聚合物系统。特别优选的是乙基纤维素。

可以将药物物质分散在溶于合适溶剂中的聚合物溶液中制成的混悬液进行干燥而制备含有雷尼替丁或其生理上可接受的盐和一种聚合物粘合剂的核心。合适的溶剂是一种聚合物在其中能够溶解但雷尼替丁或雷尼替丁盐基本上不溶解的溶剂。特别合适的溶剂包括二氧甲烷和乙醇的混合物。

混悬液中雷尼替丁与聚合物的比例（雷尼替丁是其游离碱或生理

上可接盐的形式)可以是5:95至95:5,优选30:70至90:10,和更优选是60:40至80:20的重量:重量(w/w)范围。用于喷雾干燥的混悬液或溶液应当含有5至80%w/w固体(也即:雷尼替丁或雷尼替丁盐与聚合物一起形成的固体),优选10至60%w/w和更优选20至40%w/w。用于喷雾干燥的特别优选的混悬液含有20%w/w盐酸雷尼替丁,它悬浮于一种10%w/w乙基纤维素和30%w/w乙醇的二氯甲烷溶液中。

可以使用传统的喷雾干燥器对该混悬液进行喷雾干燥。可以使用一种旋转雾化器,压力喷嘴、气动喷嘴或声学喷嘴完成对该混悬液的雾化。使用一种两流体外混合气动喷嘴尤其方便。在喷雾干燥过程中输入喷雾干燥器的惰性气体应当加热到足以能够去除掉所雾化混悬液或溶液下滴液滴中溶液的温度,以产生药物物质和选择聚合物的球形颗粒。例如,在使用二氯甲烷溶剂系统时进入室内气体的温度范围是50至150℃,优选70℃至120℃,更优选80℃至100℃。除了控制喷雾干燥过程中室内气体的温度以外,还必须控制混悬液的输入速度和雾化条件以产生所需形状和大小的颗粒。所形颗粒的优选形状是球形。不规则形状颗粒的存在将会降低进一步包衣过程中掩盖药物苦味的效率。颗粒的大小也是很重要的,该颗粒的直径优选小于200微米,更优选是在5至100微米的范围内。

为了获得所需大小的脂类包衣颗粒,或用于进一步脂类包衣的核心颗粒,必须减小装载药物物质的颗粒大小。完成这一过程可以使用几种技术包括流动研磨、锤磨、球磨和钉磨(pin milling),优选的是钉磨(pin milling)方法,例如使用此方法可以将盐酸雷尼替丁的颗粒大小降低到直径小于150微米,优选小于100微米。或者

也可以在喷雾冷却过程中将装入的药物物质分散在熔化脂类当中之后，通过高切力混合该熔融混合物而充分地减小颗粒大小。例如，这可以使用一种带有高切力方孔筛的 Silverson 混合器来完成。

如果用于进一步脂类包衣的核心含有一种雷尼替丁或其生理上可按盐在一种脂类或蜡（该脂类或蜡的熔点高于外层脂类包衣的熔点）中的散体，用于形成核心的脂类或蜡可以具有如 80℃ 或更高的熔点，以防止在进一步脂类包衣过程之核心的熔化。用于形成核心的合适脂类或蜡包括从上述所列脂类类型中适当选择（根据熔点）的长链饱和脂肪酸的甘油三酯；长链脂肪酸；长链脂肪醇；由直链，支链和环烃组成的微晶蜡；或它们的混合物。对于盐酸雷尼替丁，例如特别优选使用天然存在的蜡，巴西棕榈蜡。

可以将脂类或蜡熔化并使熔化物质温度上升到其熔点之上 20℃ 至 30℃ 来制备分散体。然后向其中加入合适的较小颗粒的雷尼替丁或雷尼替丁盐，以使得熔融分散体中固体物质的含量为 20 至 80% w/w，优选 40 至 70% 和最优选 50 至 70% w/w。一种特别优选的分散体包括在巴西棕榈蜡中有 60% w/w 的盐酸雷尼替丁。

然后将熔融的分散体按前面所述用加热到脂类或蜡熔点之上大约 20 至 30℃ 温度的雾化气体喷雾冷却。一般不需要冷却喷雾冷凝器的进入气体。使用一种气旋分离器或过滤袋收集自由流动的粉末。这种颗粒呈球形，并且优选具有小于 200 微米的颗粒大小和更优选为 5 至 100 微米的范围。

本发明特别优选的脂类包括颗粒包括由盐酸雷尼替丁在乙基纤维素基质中组成的核心和三软脂酸甘油酯包衣。

对于以非水性载体制备的混悬液其优选的脂类包衣产物包括用三

硬脂酸甘油酯和三月桂酸甘油酯或更优选，用三软脂酸甘油酯的混合物包衣的盐酸雷尼替丁颗粒。

可以使用一种或几种生理上可接的载体或赋形剂将本发明的脂类包衣颗粒结合到一种口服用药的药物组合物中。

口服制剂中雷尼替丁，优选其生理上可接受盐形式，特别是盐酸雷尼替丁的含量以游离碱重量表示优选为每剂量单位10至800mg范围，例如20至600mg，更优选25至300mg，如25，75，125或150mg。

根据所使用的单位剂量、所治疗疾病的性质和严重程度以及病人的年龄和体重，该单位剂量可以，例如，每天给药6次。因此，例如，在治疗轻微疾病（降低胃酸有利于其恢复）的过程中，例如酸性消化不良、过量饮食、胃酸酸腐暖气、胃灼热或间断性胃灼热，夜间胃灼热和食物诱发性胃灼热，胃炎和消化不良等，可以使用小剂量多次给药的雷尼替丁。例如该剂量以游离碱重量表示可以是10-150mg例如25-75mg范围的雷尼替丁，当需要时每天给药可达6次。对于更严重的疾病，例如十二指肠溃疡，返流性食道炎和Zollinger-Ellison综合症，要使用高剂量而给药次数少的雷尼替丁剂量，例如75-600mg，例如150mg单位剂量，每天给药1-4次，优选1次或两次。

本发明组合物可以是例如片剂、胶囊颗粒剂、粉剂、口腔给药的片剂或锭剂形式，或者是液体制剂如混悬液。可咀嚼或可吮食的片剂，颗粒剂和混悬液代表了特别优选的剂型。颗粒剂可以用水服用直接被吸收，或在给药前先分散在水中（如果雷尼替丁是难溶于水）或其他合适载体中。该混悬液可以是非水性的，和，在雷尼替丁是难溶于水

的情况下，可以将脂类包囊物质制备成一种水性混悬液。

本发明的药物组合物，含有一种雷尼替丁或其生理上可接受盐的脂类包衣颗粒在非水性载体中的分散体，制成口服制剂，可以是，如，非水性混悬液，可咀嚼软明胶胶囊，或咀嚼片剂型。优选的是非水性混悬液。

可以使用惯用的药理学上可接受的载体或赋形剂制备该组合物。

因此，例如，可以使用公知的药物用粘合剂制粒技术，特别是流化床制粒技术，通过将脂类包衣颗粒制粒而制备颗粒剂型。合适的粘合剂包括一种烷基纤维素或聚乙烯吡咯烷酮，特别优选的是羟丙基甲基纤维素。向制粒流体中加入小量的药理学上可接受的表面活性剂（如月桂硫酸钠）以增加颗粒湿度也是有益的。使用惯用的药物干燥技术使颗粒干燥，小心不要使颗粒的温度上升到外层脂类包衣熔点的 10°C 以上。

将颗粒压片可以获得脂类包衣颗粒的片剂。或者也可以将制备颗粒剂所用各种赋形剂的干燥混合物与合适的粘合剂如聚乙烯吡咯烷酮一起压片。可以根据惯用技术将脂类包衣颗粒与合适的咀嚼基质如蔗糖、葡萄糖、乳糖、麦芽糖、或其混合物，优选蔗糖，一起结合而制备咀嚼片。可以将脂类包衣颗粒结合到低熔点脂肪基质中制备成形咀嚼片。所选择的脂肪基质应当具有的熔点是足够高到能在室温下，优选在 30°C 温度下，形成高达固体片剂而又不致于太高以致在处理过程中引起外层脂类包衣熔化，否则将降低药物的生物可利用度。合适的基质是，例如单独或混合使用聚乙二醇、脂肪酸，一元、二元和三元甘油酯，烷烃，脂肪醇对于盐酸雷尼替丁，例如，特别优选的脂肪基质是在 37°C 熔化并且在药理学上可接受的栓剂基质，如硬脂肪和巴

西棕榈油。

用于本发明组合物，特别是非水性混悬液和可咀嚼软明胶胶囊的合适非水性载体包括分级的椰子油，与一种有机酸如丁二酸交联的分级椰子油，花生油，芝麻油，大豆油和其他适用于口服的动物、植物或合成油，它们可以单独使用或混合使用。

可以将糖类包衣颗粒分散于水性载体中制备水性混悬液。合适的载体包括蔗糖浆；氢化蔗糖浆；山梨（糖）醇溶液和其他糖的浓缩液；用纤维素类聚合物如羟丙基甲基纤维素，甲基纤维素或微晶纤维素混悬增稠的水溶液；用多糖类如淀粉增稠的水溶液；用聚丙烯酸酯如 Carbopol 增稠的溶液。也包括各种药理学上可接受的赋形剂如防腐剂 and 缓冲盐水。另外，可以加入表面活性剂以增加脂类包囊颗粒的湿度。

各种制剂也可以含有大量甜味剂（如蔗糖），强甜味剂（如糖精钠或阿斯巴特）和/或合适的调味剂。

如果需要本发明的组合物可以与一种或几种其他治疗剂结合给药，例如该组合物可以含有一种合适的抗酸药如碳酸钠。

下面的制剂 1 和 2 说明了本发明含有盐酸雷尼替丁的核心制剂。游离碱或其生理学上可接受盐形式的雷尼替丁可以以相似的方式结合到核心当中。

制剂 1

将乙基纤维素（250 g）溶于含有乙醇（72 g）的二氯甲烷（1000 g）。向其中加入分散在二氯甲烷（780 g）中的小颗粒（小于 100 微米）的盐酸雷尼替丁（500 g）。在高切力下混合该混悬液直至均匀，然后以大约 260 g/分钟的流速泵入喷雾

干燥器中，并用一种外部混合双流体气动喷嘴（大小为 $80/150/180$ 千分之英寸）在 60 psi 的雾化气压下进行喷雾。输入室内的气体温度是 85°C 用一种气旋分离器收集产品，该产品主要含有大小在 1 至 300 微米范围内的球形颗粒，其中大部分物质的颗粒直径小于 200 微米。

制剂 2

将巴西棕榈蜡（基本黄色等级）（ 400 g ）熔化并加热到 100°C 。向其中加入小颗粒（小于 100 微米）的盐酸雷尼替丁粉末（ 600 g ），并用锥形混合器混合使之分散。用一种内部混合双流体气动喷嘴在 60 psi 压力和 100°C 温度下输入雾化气以大约 500 g/分钟 的速率使 100°C 的熔化分散液喷雾冷却。收集固体产品，发现含有直径直至 300 微米的球形颗粒。筛滤去除大于 200 微米的颗粒。

下列的实施例 1、2 和 3 详细说明了本发明脂类包裹颗粒制剂，其中用脂类包裹制剂 1 和 2 中所述的核心。

实施例 1

将三硬脂酸甘油酯（ 525 g ）和三月桂酸甘油酯（ 175 g ）一起熔化并使之温度升高到 75°C 。向熔化的脂类中加入含有 $66.6\% \text{ w/w}$ 盐酸雷尼替丁的喷雾干燥盐酸雷尼替丁 J-乙基纤维素核心颗粒（ 300 g ）。混合该熔化的分散体得到一种均匀的混悬液，并以大约 500 g/分钟 的速度泵入一种喷雾干燥/冷却装置（室高两米）中。用一种内部混合双流体气动喷嘴（喷嘴规格为 $100/150/180$ 千分之英寸）进行雾化，雾化气体温度大约

在脂类混合物熔点之上 20°C ，雾化压力为 60 psi 。使用输入喷雾室內的 14°C 温度的气体冷却该产品，并在一种气旋分离器中收集固体产品。该产物颗粒大小为 $1-300$ 微米范围，大部分颗粒的直径小于 200 微米。最终的盐酸雷尼替丁含量为 $20\% \text{ w/w}$ ，并且该物质基本上无味。

实施例 2

使三软脂酸甘油酯 (200 g) 熔化，并使其升温度到 72°C 。向其中加入盐酸雷尼替丁巴西棕榈蜡核心颗粒 (100 g)，该颗粒含有 $60\% \text{ w/w}$ 盐酸雷尼替丁。用一种浆叶将这种核心颗粒混合进去得到一种均匀混悬液，并使该分散体的温度保持在 72°C 。然后使用一种内部混合双流体气动喷嘴在 60 psi 雾化气压和 73°C 的温度下按上面详述的以大约 500 g/分 的速度对该熔化的分散液进行喷雾冷却。所得到的颗粒大小范围在 1 至 300 微米之间，大部分的颗粒直径小于 200 微米。最终的盐酸雷尼替丁含量是 $20\% \text{ w/w}$ ，而且该物质基本上无味。

实施例 3

将三软脂酸甘油酯 (350 g) 熔化，并升温到 75°C 。向熔化的脂类中加入干燥的盐酸雷尼替丁乙基纤维素核心颗粒 (150 g)，该颗粒含有 $66.6\% \text{ w/w}$ 盐酸雷尼替丁。使熔化的分散物混合得到均匀的混悬液，将其以 500 g/分 的速度泵入一种喷雾干燥/冷却设备中 (室高 2 米)，并使用一种外混合双流体气动喷嘴 (喷嘴尺寸 $100-150-180$ 千分之英寸) 在雾化气体温度大约高于脂

类混合物熔点之上 20℃和 60 p s i 雾化压力下进行雾化。用输入到喷雾室内的温度为 14℃的气体冷却该产物，并在一种气旋分离器中收集固体产物。该产物颗粒大小范围为 1-300 微米，大部分的颗粒直径小于 200 微米。最终的盐酸雷尼替丁含量是 20% w/w，并且该物质基本上无味。

下面的实施 4 和 5 描述了盐酸雷尼替丁脂类包括颗粒的制备。也可以使用合适选择的脂类以相似的方式对游离碱形式的雷尼替丁或其他生理上可接的盐进行脂类包衣。

实施例 4

将三软脂酸甘油酯 (1200 g) 熔化，并升温到 75℃。向其中加入研磨的盐酸雷尼替丁 (300 g)。混合熔化的分散体得到一种均匀的混悬液，并以大约 500 g/分钟的速度将其泵入一种喷雾干燥/冷却设备 (室高两米) 中。使用一种内部混合双流体气动喷嘴 (喷嘴尺寸 80/150/180 千分之英寸) 在雾化气体温度大约高于脂类熔点之上 30℃和 50 p s i 的雾化压力下雾化该混合物。用输入到喷雾室内的温度为 10℃的气体冷却该雾化液滴，并在一种气旋分离器中收集固体产物。该产物含有平均颗粒大小为 120 微米的球形颗粒。

实施例 5

将三硬脂酸甘油酯 (900 g) 和三月桂酸甘油酯 (300 g) 一起熔化，并升温到 75℃。向其中加入盐酸雷尼替丁 (300 g)。使用一种 Silverson 高切力混合器将熔化的分散液进行高切力混合

10分钟以将低盐酸雷尼替丁的颗粒大小。按照实施例4所述的方法对该混合物进行喷雾冷却,得到具有相似颗粒大小和形状的产物。

下列的实施例A、B、C和D说明了本发明的药物组合物,特别是其中的脂类包衣颗粒如上面实施例2和3所述。也可以以相似的方式制备含有一种已结合进去雷尼替丁游离碱或其另一种水溶性生理上可接受盐的内核核心的本发明其他类型的脂类包衣颗粒。

实施例A 增味颗粒剂

(i) 脂类包裹的盐酸雷尼替丁 $\approx 75\text{ g}$

木糖醇(粉末状) 120 g

增味剂(薄荷) 2 g

制粒液体 $\approx 30\text{ ml}$

用软脂酸甘油酯包衣的含20% w/w 盐酸雷尼替丁的巴西棕榈蜡核心形式的盐酸雷尼替丁。

含10% w/v 的羟丙基纤维素(3厘泊级)的乙醇(85%)水(15%)混合物溶液。

混合固体物质并在一种流化床制粒器中流化。床温升高到40°C,然后将制粒液体喷雾到床上。干燥所得到的颗粒并筛过(1.0 mm筛孔)。每2.24 g颗粒含有168 mg 盐酸雷尼替丁(相当于150 mg 雷尼替丁游离碱),可以干颗粒给药或预先溶于水再给药。

(ii) 脂类包裹的盐酸雷尼替丁 $\approx 75\text{ g}$

木糖醇(粉末状) 120 g

增味剂(薄荷) 2 g

制粒液体 $\approx 30\text{ ml}$

※ 用三软脂酰甘油酯包衣的含 2.0% w/w 盐酸雷尼替丁的乙基纤维素核心形成的盐酸雷尼替丁。

※※ 溶于乙醇 (85%) 水 (15%) 混合液中的羟丙基甲基纤维素 (3 厘泊级) 的 1.0% w/w 溶液。

按照实施 A (I) 所述制备颗粒。

实施例 B 压制的咀嚼片剂

将实施例 A (i) 和 A (ii) 中生产的颗粒与 0.5% w/w 硬脂酸镁混合, 然后使用惯用的药物压片方法进行压片。每片重 2.24g, 并含有 16.8mg 盐酸雷尼替丁 (相当于 15.0mg 雷尼替丁游离碱)。

实施例 C 铸成形的咀嚼片

每片

脂类包裹盐酸雷尼替丁 ※ 0.84 g

Vitepsol H 15 ※※ 1.8 g

可可油 B P 0.36 g

阿斯巴特 0.01 g

增味剂 0.005 g

※ 用三软脂酰甘油酯包裹的含 2.0% w/w 盐酸雷尼替丁的乙基纤维素核心形式的盐酸雷尼替丁。

※※ 由Dynamcit Nobel生产的三甘油酯性剂基质。

将Vitepsol H 15 和可可油一起熔化并加热到 36℃。加入固体物质, 将熔化的混合物加入到片状模具中。固化之后, 取出片剂。

每片重 3 g，含有 168 g 的盐酸雷尼替丁。

实施例 D 非水性混悬液

脂类包裹的盐酸雷尼替丁 $\times 16.8 \text{ g}$

木糖醇（粉末状） 18.0 g

阿斯巴特 2.0 g

增味剂 适量

分级的椰子油 加至 100 ml

用三软脂酰甘油酯包衣的含 2.0% w/w 盐酸雷尼替丁的乙基纤维素核心形成盐酸雷尼替丁。

将脂类包衣的盐酸雷尼替丁，木糖醇，阿斯巴特和增味剂加入到大量的分级椰子油中，使用一种带低切力头的 Silverson 混合器进行混合。然后加入分级的椰子油至足量体积，混合得到一种均匀的混悬液。盐酸雷尼替丁的剂量是每 5 ml 含 168 mg。

下列实施例 E、F 和 G 描述了根据本发明的非水性药物组合物，其中的脂类包衣物质特别是如上面的实施例 4 和 5 所述。以相似的方法也可以将用其他类型的脂类来包衣雷尼替丁或其一种生理上可接受盐而形成的其他脂类包衣物质用于制剂当中。

(i) 制 备 1 0 0 m l 产 品

阿斯巴特 2.0g

甘露(糖)醇 (粉末状) 18.0g

增味剂	适量
-----	----

分级的椰子油 加至 100 ml

将脂类包裹的盐酸雷尼替丁，甘露（糖）醇，阿斯巴特和增味剂加入到足量的分级椰子油中，用一种带低切力头的 Silverson 混合器混合。然后加入分级椰子油至足量体积，混合得到一种均匀的混悬液。盐酸雷尼替丁的剂量是每 5 ml 168 mg（相当于 150 mg 游离碱）。

(i i) 制 备 1 0 0 m l 产 品

用一种三硬脂酸甘油酯和三月桂酸甘油酯的 3 : 1 混合物包衣的
盐酸雷尼替丁 (20% w/w) 16.8 g

木糖醇(粉末状) 18.0g

阿斯巴特 1.5g

增味剂	适量
-----	----

分級椰子油 加至 1 0 0 m l

接实施例 E (I) 中所述方法制备该混悬液。

实施例 F 可咀嚼软凝胶胶囊

每个胶囊含有

用三软脂酸甘油酯包衣的盐酸雷尼替丁 (30% w) 0.56 g

阿斯巴特 0.03 g

增味剂 适量

分级椰子油 0.7 g

将各成份混合, 并将混合物装入软明胶胶囊中。

实施例 G 铸成形的咀嚼片

每片含有

三软脂酸甘油酯包衣的盐酸雷尼替丁 (含 20% w/w 盐酸雷尼替丁) 0.84 g

Witepsol H 15 ✕ 1.8 g

可可油 B P 0.36 g

阿斯巴特 0.01 g

增味剂 0.05 g

✕ 由Dynamit Nobel生产的三甘油酯性基质。

将Witepsol H 15 和可可油一起熔化, 并加热到 36 °C 加入固体物质, 并将熔化的混合物倒入片剂型模子中。固化之后取出片剂。每片重大约 3 g, 并且含有 168 mg 盐酸雷尼替丁 (相当于 150 mg 游离碱)。